

Lijekovi i metode

Drugs and procedures

HIPOTERMIJA NAKON KARDIJALNOG ARESTA – PREMALO UPOTREBLJAVANA METODA KOJA SPAŠAVA ŽIVOTE

HYPOTHERMIA AFTER CARDIAC ARREST – UNDERUSED METHOD THAT SAVES LIVES

IVAN GORNIK, MARINA PEKLIĆ, VLADIMIR GAŠPAROVIĆ*

Deskriptori: Srčani zastoj – komplikacije, liječenje; Hipoksično-ishemično oštećenje mozga – etiologija, patofiziologija; Inducirana hipotermija – metode; Reanimacija – metode

Sažetak. Zastoj rada srca i pluća dovodi do oštećenja, tj. kompromitacije svih organskih sustava, no najosjetljiviji je središnji živčani sustav. Poznato je da već nakon nekoliko minuta hipoperfuzije i ishemije dolazi do ireverzibilnih oštećenja mozga te je to danas glavna frustracija reanimatologije. Rezultati studija upućuju na pozitivan učinak hipotermije na preživljavanje i na neurološki oporavak bolesnika kod kojih je primijenjena terapijska hipotermija te je ova metoda uvrštena u smjernice za reanimaciju kao standardna metoda zbrinjavanja u postarestnom razdoblju. Metode za uvođenje i održavanje hipotermije su različite, u osnovi se dijele na neinvazivne i invazivne, a svaka metoda ima svoje prednosti i nedostatke koji su prikazani u radu. Unatoč prepoznatim pozitivnim učincima umjerene hipotermije nakon kardiorespiratornog aresta ona se do danas nije potpuno implementirala kao standardna metoda liječenja bolesnika koji su doživjeli kardiorespiratorni arrest te su uspješno reanimirani u smislu uspostave spontane cirkulacije.

Descriptors: Heart arrest – complications, therapy; Hypoxia-ischemia, brain – etiology, physiopathology; Hypothermia, induced – methods; Resuscitation – methods

Summary. Cardiorespiratory arrest causes ischemia and lesion of all organ systems, but the central nervous system is the most vulnerable. It is known that only few minutes of hypoperfusion and ischemia can cause irreversible damage to the brain which is the major frustration of reanimatology. Results of clinical trials suggest positive effects of hypothermia on survival and neurological recovery which led to including this method to Guidelines for resuscitation as a recommended standard method in post-resuscitation period for patients who have not regained consciousness. Methods for induction and maintenance of hypothermia are numerous and various, basically divided into invasive and non-invasive, each with its own advantages and disadvantages which are described in this paper. Despite recognised positive effects of mild therapeutic hypothermia after resuscitation from cardiac arrest, the method is not fully implemented as a standard method in post-resuscitation period.

Liječ Vjesn 2010;132:25–30

Pothlađivanje tijela ili dijelova tijela u svrhu liječenja primjenjuje se već od početaka medicine; već je Hipokrat zagovarao oblaganje ranjenika ili ranjenih udova snijegom i ledom.¹ U doba »moderne« medicine, primjena hipotermije opisana je prvi put 1802. g. baš kao metoda liječenja aresta koju su primjenjivali ruski liječnici, a sastoji se u prekrivanju bolesnika snijegom i čekanju da se uspostavi cirkulacija.² U napoleonskim ratovima, 1812. g., opisana je primjena anestetskog učinka hipotermije prilikom amputacija.³ Prvi zabilježeni »klinički« pokušaj terapijske hipotermije bio je 1932. g. kada je Fay pokušao hlađenjem bolesnice zaustaviti širenje karcinoma.⁴ Isti autor nastavio je sa suradnicima proučavati učinke hipotermije, da bi 1945. g. bilo objavljeno da »hipotermija poboljšava ishod bolesnika s traumom mozga«.⁵ Ova zapažanja su nakon dodatnih iskustava^{6,7} dovela do široke primjene hipotermije u neurokirurgiji već sredinom dvadesetog stoljeća. Istodobno je prvi put opisana i primjena hipotermije nakon kardijalnog aresta,⁸ ali širu primjenu ove metode ograničili su brojni opisi nuspojava, među kojima su prve opisane aritmije,⁹ respiratorne i druge infekcije¹⁰ te acidoza.¹¹ Također, izlaganje ledenoj vodi dovelo je do smrztotina i drugih kožnih oštećenja.⁶

Zbog toga sve do devedesetih godina 20. stoljeća nije bilo novih istraživanja primjene hipotermije. Ipak, novi eksperi-

mentalni radovi Safara i suradnika dokazali su neuroprotektivni učinak hipotermije nakon aresta,¹² a probuđeni interes rezultirao je novim kliničkim zapažanjima o povoljnom učinku hipotermije opisanima u tri manje studije.^{13–15} Sve tri studije upućivale su na pozitivne neuroprotektivne učinke i smanjenu smrtnost u bolesnika koji su bili pothlađivani.

Nova zapažanja bila su temelj provođenja dviju prospektivnih, kontroliranih randomiziranih kliničkih studija primjene terapijske hipotermije u bolesnika s neurološkim oštećenjem nakon kardijalnog aresta.^{16,17} Rezultati su objavljeni u istom broju New England Journal of Medicine, a pokazali su značajnu neuroprotekciju i poboljšanje preživljavanja. U obje studije uključivani su bolesnici s kardiorespiratornim arestom u kojem je inicijalni ritam bio ventrikularna fibrilacija. Europska skupina randomizirala je 275 bolesnika s arestom.¹⁷ Pothlađivano je 137 bolesnika na ciljnu temperaturu 32–34 °C tijekom 24 sata. Povoljan izhod bio je

* **Zavod za intenzivnu medicinu, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (dr. sc. Ivan Gornik, dr. med.; prof. dr. sc. Vladimir Gašparović, dr. med.; Marina Peklić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. I. Gornik, Zavod za intenzivnu medicinu, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb 10000, Hrvatska, e-mail: ivan.gornik@zg.t-com.hr

Primljeno 18. veljače 2009., prihvaćeno 31. kolovoza 2009.

zabilježen u 55% pothlađenih bolesnika te u 39% normotermnih ($P=0,009$). Australaska skupina¹⁶ uključila je 77 bolesnika, 43 su pothlađivana na 33 °C tijekom 12 sati. Povoljan neurološki ishod zabilježen je u 49% pothlađivanih i u 26% nepothlađivanih ($P=0,046$).

Patofiziologija postishemijskog oštećenja i mehanizam djelovanja hipotermije

Svako zbivanje koje uzrokuje prekid oksigenacije mozga dulji od 5 minuta dovodi do moždanog oštećenja. Ishemija uzrokuje kaskadu događaja uključujući depleciju ATP, afunkciju Na/K ionske pumpe, oslobađanje slobodnih radikala i drugih citotoksičnih elemenata kao glutamata i kalcija.^{16–18} Glutamat u mozgu služi kao ekscitacijski neurotransmiter, oslobađa se u različitim oblicima ozljede mozga; oslobođen u velikim količinama dovodi do ekscitotoksičnosti – toksičnosti koja je uzrokovana pretjeranom ekscitacijom neurona. Nekontrolirani ulaz kalcija u postishemijskom/reperfuzijskom razdoblju uzrokuje naknadna oštećenja i smrt stanica. I drugi štetni procesi prisutni su u reperfuzijskom razdoblju, a posredovani su upalnim stanicama i medijatorima upale – citokinima i slobodnim radikalima.¹⁹ Aktivacija upalnog odgovora može dovesti i do kroničnih neuroloških oštećenja posredovanih mikroglijom.²⁰

Ovi štetni procesi izraženiji su ako temperatura tijela poraste iznad 37,5 °C, proizvodnja slobodnih radikala i glutamata proporcionalna je temperaturi tijela. Hipotermija smanjuje destruktivne procese uzrokovane hipoksijom i reperfuzijskim oštećenjem tako što smanjuje oslobađanje slobodnih radikala, stabilizira lipidne membrane, smanjuje potražnju tkiva za kisikom, smanjuje oslobađanje neurotransmitera, inhibira štetne enzimske procese.²¹ Za svaki Celzijev stupanj sniženja tjelesne (moždane) temperature smanjuje se metabolička aktivnost mozga za 6–7%.²² Također, hipotermija poboljšava relativnu oksigenaciju ishemičnih dijelova mozga zbog smanjenja staničnog metabolizma i snižava intrakranijalni tlak. Brojni su povoljni hemodinamski učinci hipotermije: smanjuje se frekvencija pulsa, povećava sistemski vaskularni otpor, stabilizira se udarni volumen i arterijski tlak. Smanjeni metabolički zahtjevi smanjuju potrebu za oksigenacijom i olakšavaju ventilaciju bolesnika.²¹

Negativni učinci kontrolirane hipotermije

Negativni učinci hipotermije očituju se na funkciju bubrega, acido-bazni status i elektrolite. Funkcija je bubrega u početku indukcije hipotermije poremećena i povećano je izlučivanje urina, no kasnije sa stabilizacijom temperature ona se normalizira.²² Kako pada temperatura povećava se topljivost plinova u krvi pa dolazi do poremećaja acido-baznog statusa, tj. acidoze zbog povišene koncentracije CO₂.²² Hipotermija dovodi do pomaka kalija u stanice, što tijekom indukcije i održavanja hipotermije može dovesti do slike hipokalemije, no tijekom zagrijavanja vrijednosti kalija se normaliziraju.²⁴ Također, tako dolazi do sniženja koncentracije serumskog fosfata.²⁵

Isto tako, hipotermija dovodi do smanjenja motiliteta probavnoga sustava, a povišenje vrijednosti glukoze u krvi, koje je također inducirano hipotermijom, dovodi do povećanog rizika od komplikacija u kritičnih bolesnika.²² Hipotermija dovodi do smanjenja broja leukocita, što povećava rizik od infekcija i sepse kod hipotermije koja traje dulje od 24 sata, te do smanjenja broja trombocita, što pak povećava rizik od krvarenja.²²

Smjernice

Rezultati dviju randomiziranih kontroliranih studija^{16,17} bili su osnova za preporuku uvrštavanja terapijske hipotermije u Smjernice za reanimaciju Međunarodnog komiteta za reanimaciju (ILCOR – International Liaison Committee On Resuscitation). Ova preporuka objavljena je 2003. g.,²⁶ a Europsko društvo za reanimatologiju prihvatilo je preporuku ILCOR-a te je uvrstilo terapijsku hipotermiju u »Smjernice za reanimaciju 2005«.²⁷ Hrvatsko društvo za reanimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora prihvatilo je Smjernice Europskog društva, a time i preporuku primjene terapijske hipotermije nakon kardijalnog aresta.²⁸

S obzirom na razinu kliničkih dokaza, terapijska hipotermija trebala bi biti primjenjivana u svih bolesnika u kojih je kardijalni arrest nastupio izvan bolnice i u kojih je inicijalni ritam u arestu bio ventrikularna fibrilacija (VF) i ventrikularna tahikardija (VT) bez pulsa, a koji su ostali bez svijesti nakon uspostave spontane cirkulacije. Za kardijalni arrest u bolnici te za kardijalne areste s drugim inicijalnim ritmom, osim VF i VT bez pulsa nema dovoljno dokaza u studijama, ali preporuka je da se terapijska hipotermija primjenjuje i u tih bolesnika jer je mehanizam neuralnog oštećenja jednak, bez obzira na uzrok prestanka cirkulacije.

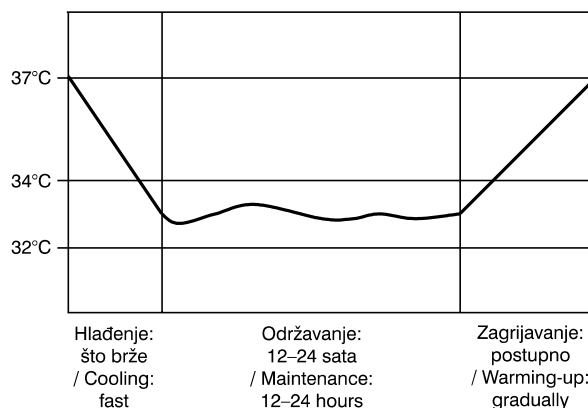
Početak i trajanje pothlađivanja

Velika većina autora slaže se da s indukcijom hipotermije treba započeti što je ranije moguće nakon uspostave spontane cirkulacije^{21,29} te da je ciljnu temperaturu potrebno postići što ranije. Pokusi na životinjskim modelima Safara i sur.^{30,31} pokazuju povoljne učinke ovakvog pristupa: što je ranije započeto s pothlađivanjem i što je ranije postignuta hipotermija, rezultati su bili bolji. Također, postoje podaci o negativnim učincima kašnjenja s pothlađivanjem.³²

Prema smjernicama Međunarodnog komiteta za reanimaciju, preporučeno je trajanje hipotermije od 12 do 24 sata. Ova je preporuka donesena na osnovi rezultata randomiziranih studija, ali sve je više autora koji se zalažu za dulje trajanje terapijske hipotermije, navodeći bolje rezultate u bolesnika kojima je hipotermija održavana između 48 i 72 sata.²¹ Na slici 1. shematski je prikaz ciljnih vrijednosti i trajanja hipotermije prema Smjernicama.

Ciljna temperatura i mjerenje centralne temperature

Temperatura tijela za vrijeme trajanja hipotermije trebala bi uvijek biti između 32 i 34 °C.^{26,27} U pothlađivanog bolesnika nužno je mjeriti centralnu temperaturu, a to se postiže



Slika 1. Shematski prikaz ciljnih vrijednosti i vremenske dinamike primjene terapijske hipotermije

Figure 1. Target timing and temperature in therapeutic hypothermia

mjenjenjem temperature u mokraćnom mjehuru (sondom na vrhu urinarnog katetera) ili temperature u jednjaku (nazo-efagealnom sondom). Rektalne sonde pokazuju najslabiju korelaciju s centralnom temperaturom. Pokusi su pokazali da timpanična temperatura dobro odražava centralnu temperaturu tijela, a također je bliska intrakranijalnoj temperaturi.^{15,33} Prihvatljivo je i preporučljivo stoga mjerenje timpanične temperature. Mjerenje aksilarne nije prihvatljivo.

Zagrijavanje

Nema dovoljno dokaza na osnovi kojih bi mogla biti donesena preporuka kojom brzinom zagrijavati bolesnika od hipotermije do normotermije. Preporuka ILCOR-a je da se zagrijavanje postiže sporo uz izbjegavanje hipertermije koja bi imala štetne učinke za bolesnika.²⁶

Metode za indukciju hipotermije

Brojne su metode za indukciju hipotermije (tablica 1), a mogu se podijeliti na metode vanjskog hlađenja te invazivne metode. Za sada nema preporuka u korist primjene invazivnih ili vanjskih metoda, niti u korist bilo koje pojedine metode. Objavljena su međutim iskustva povezana s pojedinim metodama, njihove prednosti i mane.

Samo je jedna studija koja uspoređuje učinkovitost različitih metoda u primjeni hipotermije. Usporedbom obloga

punjenih gelom, kombinezona za pothlađivanje i intravaskularnog katetera ustanovljeno je da sve tri metode imaju podjednaku učinkovitost u postizanju i održavanju hipotermije.³⁴

Važno je napomenuti da bez obzira na to koja se metoda za indukciju i održavanje hipotermije rabi, bolesnik mora biti sediran i relaksiran. Sedacija se najčešće postiže davanjem benzodiazepina (midazolam, diazepam, lorazepam) ili propofola. Tremor mišića, koji je obvezna pojava pri pothlađivanju ako bolesnik nije relaksiran (npr. pankuronijem), onemogućit će u većine bolesnika postizanje hipotermije.

Vanjske metode za pothlađivanje

I samo skidanje odjeće, vlaženje kože i izlaganje struji zraka može znatno pothladiti bolesnika, posebno ako je sediran i relaksiran.

Najstarija metoda kojom su ispitivani učinci hipotermije na organizam jest uranjanje u ledeno hladnu vodu. Osim što zahtijeva prostor i posebne kade, metoda je nepovoljna jer je tjelesnu temperaturu teško kontrolirati, a česte su i kožne nuspojave (ozeblina). U modernoj kliničkoj praksi ova metoda potpuno je napuštena, ali može se rabiti u slučajevima gdje nema druge mogućnosti. Zimi u terenskim uvjetima u obzir dolazi i oblaganje tijela snijegom, kao privremena metoda pothlađivanja.

Tablica 1. Metode za indukciju terapijske hipotermije, njihove prednosti i nedostaci
Table 1. Methods for induction of therapeutic hypothermia, their advantages and disadvantages

| | Prednosti / Advantages | Nedostaci / Disadvantages |
|--|--|--|
| Vanjske metode / External methods | | |
| Pokrivači (kombinezoni) / Blankets (coveralls) | | |
| – hladni zrakom / cooled by air | kontrolirano hlađenje i zagrijavanje | tehnički zahtjevniji, visoka cijena, ograničeno na bolnice |
| – hladni vodom / cooled by water | / controlled cooling and warming | / technically demanding, price, limited to hospitals |
| Kape i kacige / Caps and helmets | | |
| – hladene zrakom / cooled by air | dobri rezultati kod pothlađivanja djece | tehnički zahtjevniji, visoka cijena, ograničeno na bolnice |
| – hladene vodom / cooled by water | / good results in cooling children | / technically demanding, price, limited to hospitals |
| Hladni (ledeni) oblozi | dostupnost, cijena, jednostavnost upotrebe, | česte kožne komplikacije (smrzotine), neadekvatna |
| / Cool (ice cold) pads | izvanbolnička i bolnička primjena | kondukcija topline |
| | / availability, price, simple usage, in hospital | / frequent skin complications (frostbites), inadequate |
| | and out of hospital | warmth conduction |
| Samoljepljivi adhezivni oblozi | izvršne toplinske osobine gela, odlična | jednokratna upotreba |
| punjeni gelom | kondukcija topline, moguća defibrilacija kroz | / disposable |
| / Self-adhesive gel filled pads | obloge, izvanbolnička i bolnička primjena | |
| | / excellent warmth characteristics of gel, | |
| | excellent warmth conduction, possible | |
| | defibrillation through pads, in hospital | |
| | and out of hospital | |
| Invazivne metode / Invasive methods | | |
| Infuzija hladnih otopina | jednostavno, jeftino, pogodno za prehospitralnu | opterećenje volumenom, manje učinkovito |
| / Cool solutions infusions | i hospitalnu primjenu | za održavanje hipotermije |
| | / simple, cheap, for prehospital and hospital | / volume load, less effective for maintaining |
| | usage | hypothermia |
| Lavaža hladnim otopinama | | |
| / Lavage with cool solutions | jeftino, učinkovito, ne zahtijeva sofisticiranu | teško održavati stabilnu temperaturu |
| – nazogastrična / nasogastric | opremu | opasnost od infekcije (peritonealna lavaža) |
| – rektalna / rectal | / cheap, effective, does not require | / difficult maintenance of stable temperature, |
| – peritonealna / peritoneal | sophisticated equipment | risk of infection (peritoneal lavage) |
| Intravaskularni uređaji za hlađenje | brzo postizanje hipotermije, dobra kontrola | komplikacije centralnoga venskog pristupa, moguća |
| / Intravascular cooling device | temperature, kontrolirano zagrijavanje | hemoliza, zahtijevaju sofisticiranu opremu, visoka |
| | / rapid achievement of hypothermia, good | cijena, ograničeno na bolničku primjenu |
| | temperature control, controlled warming | / complications of central venous access, possible |
| | | hemolysis, requires sophisticated equipment, costly, |
| | | limited to hospital usage |
| Ekstrakorporalna cirkulacija | izvršna kontrola temperature tijekom indukcije | tehnički najzahtjevnije metode, mogućnost infekcije, |
| / Extracorporeal circulation | i održavanja hipotermije te zagrijavanja | zahtijevaju sofisticiranu opremu, visoka cijena, |
| | / excellent temperature control during | ograničeno na bolničku primjenu |
| | induction and maintenance of hypothermia | / technically most demanding methods, possibility |
| | and warming | of infection, require sophisticated equipment, costly, |
| | | limited to hospital usage |

Ledeni oblozi

Ledeni oblozi mogu se pripremiti zamrzavanjem vrećica s vodom ili hlađenjem termo-briketa za prenosive hladnjake. Potrebno ih je posložiti po koži bolesnika, najbolje na mjestu uz velike krvne žile: oko vrata, u pazušne jame, u prepone. Iako vrlo jednostavna i široko dostupna, metoda ima brojne nedostatke. Zamrznute vrećice s vodom ili termo-briketi kruti su te se ne prilagođavaju oblikom površini tijela, pa vođenje (kondukcija) topline nije optimalno; otapanjem vode stvara se u vrećici tanki izolacijski sloj koji smanjuje vođenje topline. Osim toga, temperatura na koju većina zamrzivača u općoj primjeni hladi je -20°C , a tako niska temperatura redovito dovodi do smrzotina kože.

Oblozi punjeni gelom

Nedostatke priručnih ledenih obloga pokušavaju ispraviti industrijski pripremljeni oblozi punjeni gelom. Fizikalna svojstva gela odabrana su tako da budu što povoljnija za primjenu u pothlađivanju: gel ima veliku toplinu taljenja, količinu energije koju gel odvodi prilikom prelaska iz krutog u tekuće stanje, u krutom stanju gel zadržava elastičnost te je oblog prilagodljiv tijelu i dobro prijanja. Oblozi su opremljeni ljepljivim slojem koji ima dobru vodljivost topline i omogućuje trajno prijanjanje. Moguće je obloge stavljati na trup i ekstremitete, čak i ispod leđa bolesnika (slika 2). Električna vodljivost omogućava da se kroz oblog izvrši defibrilacija u slučaju potrebe. Osim toga, posebni hladnjaci



Slika 2. Primjena obloga punjenih gelom (Emcools™ Cooling Pads) u bolesnika nakon kardijalnog aresta. Oblozi dobro prijanjaju na kožu i omogućuju dobru vodljivost, temperatura obloga od -9°C odabrana je zbog manjeg rizika od nastanka smrzotina (reproducirano uz dozvolu Emcools AG, Vienna, Austria)

Figure 2. Application of gel filled pads (Emcools™ Cooling Pads) on a patient after cardiac arrest. Pads have ideal adherence and provide good conduction. The temperature of pads is -9°C , which has optimal ratio of cooling and skin damage (reproduced courtesy of Emcools AG, Vienna, Austria)

koji se isporučuju s ovakvim oblozima hlade ih na temperaturu od -9°C , što je temperatura pri kojoj je incidencija smrzotina relativno malena. Primjenjuju se u izvanbolničkim i bolničkim uvjetima, a ispitivanja su pokazala izvrsne rezultate u brzom postizanju hipotermije i laganom održavanju ciljane temperature.^{35,36} Sve navedeno stavlja ovu metodu među potencijalno najkorisnije metode za indukciju i održavanje hipotermije. Nedostatak je što su trenutno dostupni oblozi namijenjeni samo jednokratnoj upotrebi, što podiže cijenu.

Pokrivači i kombinezoni za pothlađivanje

Najčešće su konstruirani tako da između dva sloja vodonepropusnog materijala struji hladna tekućina ili hladan zrak. Postoji uređaj koji kontrolira temperaturu vode ili zraka te omogućava dobru kontrolu temperature. Ispitivanja ovakvih sustava pokazala su dobru učinkovitost u kontroli tjelesne temperature, kako prilikom hlađenja tako i pri održavanju temperature, ali i kontroliranom zagrijavanju.³⁷ Međutim, ovakvi sustavi relativno su zahtjevni za uporabu i relativno su skupi.

Kacige i kape za pothlađivanje

Namijenjene su prvenstveno lokalnom hlađenju glave (mozga), a primjenjuju cirkulirajući hladan zrak ili vodu. Najučinkovitiji su kada se primjenjuju u dojenčadi i djece.³⁸

Invazivne metode za pothlađivanje

Infuzije hladnih otopina

Jedna od najčešće primjenjivanih metoda za postizanje hipotermije jest infuzija hladnih ($+4^{\circ}\text{C}$) infuzijskih otopina putem centralnoga venskog katetera. Primjenjuje se brza infuzija velikog volumena (30 ml/kg tjelesne težine; oko 2,0 L). Opisuju se dobri rezultati prilikom uvođenja u hipotermiju,^{39,40} ali neki autori dvoje o korisnosti hladnih infuzija u održavanju hipotermije.⁴¹ Brojne studije nisu potvrdile bojazan da bi opterećenje velikim volumenom izazivalo kardijalnu dekompenzaciju ili plućni edem. Metoda je popularna zbog velike jednostavnosti i niske cijene pothlađivanja. Infuzijske otopine dostupne su i u prehospitalnim uvjetima te bi ova metoda trebala biti jedna od osnovnih metoda pothlađivanja, ili barem metoda kojom se započinje pothlađivanje u kolima hitne pomoći.

Lavaža hladnim otopinama

Lavaža želuca hladnom tekućinom, klizma hladnom vodom, lavaža sinusa i peritonealna lavaža metode su koje mogu vrlo učinkovito pothladiti bolesnika. Ove metode su relativno »primitivne«, zahtijevaju veliki sestrinski angažman, a postoji i mogućnost unosa infekcije, posebno kod lavaže sinusa i peritoneuma. Mogu se primjenjivati kao »rezervna« metoda, posebno u bolesnika velike tjelesne mase kod kojih je teško standardnim metodama postići ciljanu centralnu temperaturu.

Intravaskularni kateteri za pothlađivanje

Radi se o posebno dizajniranim vaskularnim kateterima s tri lumena, koji se perkutano postavljaju u femoralnu, potključnu ili jugularnu venu. Kroz kateter protječe tekućina čiju temperaturu kontrolira poseban uređaj. Kateter hladi krv koja protječe žilom u koju je postavljen, a ohlađena krv hladi cijelo tijelo. Intravaskularni kateteri omogućavaju učinkovito, brzo i kontrolirano pothlađivanje, kvalitetno održavanje temperature i kontrolirano zagrijavanje.⁴²⁻⁴⁴ Ova metoda ima možda najbolje rezultate u brzini postizanja i kvalitetnom održavanju hipotermije. Međutim, zahtijeva skupu opremu, adekvatnu edukaciju osoblja, a ograničena je na bolničku primjenu. Zbog potrebe što ranijeg započinjanja pothlađivanja, nužne su druge metode uvođenja u hipotermiju u izvanbolničkim uvjetima, a intravaskularni kateter može biti metoda nastavka indukcije i održavanja hipotermije u centrima koji imaju veći broj bolesnika i dovoljno sredstava.

Uređaji za izvantjelesnu cirkulaciju

Ovi uređaji omogućavaju vrlo brzo i kontrolirano pothlađivanje krvi, a također dodatnu oksigenaciju.⁴⁵ Međutim vrlo visoka cijena, potreba za trajnim održavanjem i educiranim osobljem koje mora biti uvijek na raspolaganju razlozi su za malu uporabu ove metode osim u centrima koji izvantjelesnu cirkulaciju primjenjuju rutinski u druge svrhe.

Primjena terapijske hipotermije u svijetu i Hrvatskoj

Iako je terapijska hipotermija nakon kardijalnog aresta metoda koja dokazano poboljšava preživljavanje i neurološki oporavak a time i kvalitetu života te iako je navedena u smjernicama za zbrinjavanje bolesnika nakon kardijalnog aresta, svjetski podaci pokazuju relativno slabu primjenu ove, relativno jednostavne, metode. Nacionalne studije iz Sjedinjenih Država,⁴⁶ Ujedinjenog Kraljevstva⁴⁷ i Njemačke⁴⁸ pokazuju da manje od četvrtine ustanova primjenjuje ovu metodu. Slične rezultate pokazala je i jedina međunarodna studija upotrebe terapijske hipotermije.⁴⁹ Kao razlozi za neprimjenjivanje navođeni su: nedostatak dokaza učinkovitosti, nedostatak smjernica, tehnički zahtjevna primjena, nedostatak sredstava, nepoznavanje metode, nevjerica u učinkovitost unatoč dokazima.

Podaci iz Hrvatske poražavajući su: krajem 2007. g. samo su tri intenzivne jedinice koje primaju bolesnike nakon kardijalnog aresta primjenjivale terapijsku hipotermiju.⁵⁰ Noliko je intenzivnih jedinica koje planiraju skoriji početak primjene terapijske hipotermije. Za sada nema programa koji bi promicao upotrebu terapijske hipotermije u Republici Hrvatskoj.

Zaključak

Terapijska hipotermija nakon kardijalnog aresta je metoda za koju je u randomiziranim kontroliranim studijama pokazano da smanjuje smrtnost i poboljšava kvalitetu života preživjelih. Metoda je uvrštena u smjernice za reanimaciju te bi trebala biti rabljena u svih bolesnika s kardijalnim arestom izvan bolnice u kojih je inicijalni ritam aresta bio VF ili VT bez pulsa, a preporučena je uporaba i u ostalih bolesnika s arestom.

S primjenom hipotermije trebalo bi započeti odmah nakon uspostave spontane cirkulacije (za vrijeme transporta). Metode za indukciju i održavanje hipotermije su različite, a najbolje je primjenjivati kombinaciju metoda. U prehospitalnim uvjetima najbolje je rabiti infuzije hladnih otopina i/ili hladne obloge punjene gelom. U bolničkim uvjetima može se nastaviti s uporabom istih metoda, a ovisno o uvjetima mogu se rabiti i složenije metode kao što su kombinacije ili pokrivači za pothlađivanje, intravaskularni kateteri za pothlađivanje ili ekstrakorporalna cirkulacija.

Iako je metoda dokazano učinkovita, relativno jednostavna, a potrebno ju je primjenjivati samo tijekom 12 do 24 sata, još nije dovoljno prepoznata niti upotrebljavana kako u svijetu tako ni u Hrvatskoj. Potrebno je ulagati dodatne napore za edukaciju, promociju i primjenu terapijske hipotermije.

LITERATURA

- Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intens Care Med* 2004;30 (4):556–75.
- Safar P. Mild hypothermia in resuscitation: a historical perspective. *Ann Emerg Med* 2003;41:887–8.
- Mordecai Y, Globus R, Dietrich W, Sternau L, Morikawa E, Ginsberg M. Temperature modulation of neuronal injury, in *Emerging strategies in neuroprotection*. U: Marangos P, Harbans L, ur. Boston: Birkhauser; 1992, str. 289–306.
- Fay T. Observations on prolonged human refrigeration. *N Y State J Med* 1940;40:1351–4.
- Fay T. Observations on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma. *Res Publ Assoc Res Nerv Dis* 1945;4:611–9.
- Modell JH, Idris AH, Pineda JA, Silverstein JH. Survival after prolonged submersion in freshwater in Florida. *Chest* 2004;125(5):1948–51.
- Rosomoff HL, Holaday DA. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol* 1954;179(1):85–8.
- Benson DW, Williams GR, Jr, Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 1959;38:423–8.
- Pool JL, Purpura DP, Housepian EM, Kessler LA, Seymour RJ, Jacobson SA. Mechanism and control of centrally induced cardiac irregularities during hypothermia. *Trans Am Neurol Assoc* 1957; 108–10; discussion 110–1.
- DeGuzman V. Hypothermia: its effects upon hematologic clearance in experimentally induced staphylococcal bacteremia. *Surgery* 1963;52: 643–7.
- Bloch M. Accidental hypothermia. *Br J Med* 1967;548:376.
- Smith TL, Bleck TP. Hypothermia and neurologic outcome in patients following cardiac arrest: should we be hot to cool off our patients? *Crit Care* 2002;6(5):377–80.
- Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1997;30(2):146–53.
- Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H i sur. Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation* 1998;39(1–2):61–6.
- Zeiner A, Holzer M, Sterz F i sur. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. *Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. Stroke* 2000;31(1):86–94.
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD i sur. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346(8):557–63.
- Holzer M, Cerchiari E, Martens P. Hypothermia after cardiac arrest study group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346(8):549–56.
- Illievich UM, Zornow MH, Choi KT, Scheller MS, Strnat MA. Effects of hypothermic metabolic suppression on hippocampal glutamate concentrations after transient global cerebral ischemia. *Anesth Analg* 1994; 78(5):905–11.
- Karmazyn M. The 1990 Merck Frost Awards. Ischaemic and reperfusion injury in the heart. Cellular mechanisms and pharmacological interventions. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69 (6):719–30.
- Coimbra C, Drake M, Boris-Moller F, Wieloch T. Long-lasting neuroprotective effect of postischemic hypothermia and treatment with an anti-inflammatory/antipyretic drug. Evidence for chronic encephalopathic processes following ischemia. *Stroke* 1996;27(9):1578–85.
- Alzaga AG, Cerdan M, Varon J. Therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2006;70(3):369–80.
- Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 2003;31(7):2041–51.
- Zeiner A, Sunder-Plassmann G, Sterz F i sur. The effect of mild therapeutic hypothermia on renal function after cardiopulmonary resuscitation in men. *Resuscitation* 2004;60(3):253–61.
- Machida S, Ohta S, Itoh N, Maeda Y, Moriyama Y. [Changes in tissue distribution of potassium during simple hypothermia]. *Kyobu Geka* 1977;30(5):413–8.
- Aibiki M, Kawaguchi S, Maekawa N. Reversible hypophosphatemia during moderate hypothermia therapy for brain-injured patients. *Crit Care Med* 2001;29(9):1726–30.
- Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radovsky A. Moderate hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003;57(3):231–5.
- Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Bottiger BW, Smith G. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005;67 Suppl 1:S39–86.
- Hunyadi-Antićević S, Bosan-Kilibarda I, Čolak Z i sur. Smjernice iz kardiopulmonalne reanimacije Europskog vijeća za reanimatologiju 2005. *Liječ Vjesn* 2006;128(1–2):3–12.
- Varon J, Sternbach GL. Cardiopulmonary resuscitation: lessons from the past. *J Emerg Med* 1991;9(6):503–7.
- Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radovsky A. Moderate hypothermia after cardiac arrest of 17 minutes in dogs. Effect on cerebral and cardiac outcome. *Stroke* 1990;21(11):1600–6.
- Eshel G, Safar P, Sassano J, Stezoski W. Hyperthermia-induced cardiac arrest in dogs and monkeys. *Resuscitation* 1990;20(2):129–43.
- Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscita-

- time cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1993;21(9):1348–58.
33. Cabanac M, Germain M, Brinnet H. Tympanic temperatures during hemiface cooling. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1987;56(5):534–9.
 34. Hoedemaekers CW, Ezzahiti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 2007;11(4):R91.
 35. Uray T, Malzer R. Out-of-hospital surface cooling to induce mild hypothermia in human cardiac arrest: A feasibility trial. *Resuscitation* 2008.
 36. Haugk M, Sterz F, Grassberger M i sur. Feasibility and efficacy of a new non-invasive surface cooling device in post-resuscitation intensive care medicine. *Resuscitation* 2007;75(1):76–81.
 37. Mayer SA, Kowalski RG, Presciutti M i sur. Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients. *Crit Care Med* 2004;32(12):2508–15.
 38. Sterz F, Holzer M, Roine R i sur. Hypothermia after cardiac arrest: a treatment that works. *Curr Opin Crit Care* 2003;9(3):205–10.
 39. Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 2003;56(1):9–13.
 40. Kliegel A, Losert H, Sterz F i sur. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest – a feasibility study. *Resuscitation* 2005;64(3):347–51.
 41. Kliegel A, Janata A, Wandaller C i sur. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73(1):46–53.
 42. Schmutzhard E, Engelhardt K, Beer R i sur. Safety and efficacy of a novel intravascular cooling device to control body temperature in neurologic intensive care patients: a prospective pilot study. *Crit Care Med* 2002;30(11):2481–8.
 43. Keller E, Imhof HG, Gasser S, Terzic A, Yonekawa Y. Endovascular cooling with heat exchange catheters: a new method to induce and maintain hypothermia. *Intens Care Med* 2003;29(6):939–43.
 44. Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC i sur. A prospective, multi-center pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation* 2004;62(2):143–50.
 45. Behringer W, Safar P, Wu X i sur. Venovenous extracorporeal blood shunt cooling to induce mild hypothermia in dog experiments and review of cooling methods. *Resuscitation* 2002;54(1):89–98.
 46. Abella BS, Rhee JW, Huang KN, Vanden Hoek TL, Becker LB. Induced hypothermia is underused after resuscitation from cardiac arrest: a current practice survey. *Resuscitation* 2005;64(2):181–6.
 47. Laver SR, Padkin A, Atalla A, Nolan JP. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a survey of practice in intensive care units in the United Kingdom. *Anaesthesia* 2006;61(9):873–7.
 48. Wolfrum S, Radke PW, Pischon T, Willich SN, Schunkert H, Kurowski V. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest – a nationwide survey on the implementation of the ILCOR guidelines in German intensive care units. *Resuscitation* 2007;72(2):207–13.
 49. Merchant RM, Soar J, Skrifvars MB i sur. Therapeutic hypothermia utilization among physicians after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006;34(7):1935–40.
 50. Gornik I, Lukić E, Madžarac G, Gašparović V. Nationwide survey of hypothermia after cardiac arrest in Croatia. *Resuscitation* 2008;77:S63.

* * *

Vijesti

News



Europsko društvo za dječju ortopediju (EPOS) u suradnji s Hrvatskim društvom za dječju ortopediju (HDDO) Hrvatskoga liječničkog zbora organiziraju 29. godišnji kongres EPOS-a. Kongres će se održati u Zagrebu, u hotelu Westin od 7. do 10. travnja 2010. godine.

Najnovija dostignuća struke biti će prikazana u okviru glavne teme kongresa – gornji ekstremitet. Uz to biti će izloženo približno 80 znanstvenih usmenih priopćenja i stotinjak e-postera o svim područjima dječje ortopedije. Tijekom kongresa će se održati poseban tečaj s desetak predavanja najboljih europskih i američkih dječjih ortopeda o Legg-Calvé-Perthesovoj bolesti povodom 100-godišnjice otkrića, kao i dva instruktorska tečaja o metodama fiksacije kod korektivnih osteotomija i kod osteogenesis imperfekta.

Kako bi što više domaćih zainteresiranih stručnjaka moglo sudjelovati u radu kongresa, HDDO je dogovorio posebne cijene kotizacija: za uplatu kotizacije do 14. 2. 2010. godine: 200 eura za studente, stažiste, liječnike koji nisu po specijalizaciji ortopedi i za hrvatske liječnike – ortopede članove EPOS-a, te 300 eura za hrvatske liječnike – ortopede koji nisu članovi EPOS-a; jednodnevna kotizacija je 100 eura.

Sve ostale obavijesti (program sastanka, društveni program i ostale uvjete vezane za registraciju i hotelski smještaj) potražite na www.epos.euro.org/zagreb2010 ili kod tehničkog organizatora www.otours.hr